



## Umeclidinium/Vilanterol

### Die wichtigsten Fakten auf einen Blick (Drug Facts)

<b>Indikation:</b>	Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
<b>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:</b>	Umeclidinium/Vilanterol zeigt weder für Patienten mit COPD-Stufe II, COPD-Stufen $\geq$ III mit $< 2$ Exazerbationen pro Jahr noch für Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr einen zusätzlichen Nutzen gegenüber der existierenden Alternative Tiotropium.
<b>Wirkungsweise:</b>	Umeclidinium ist ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist, Vilanterol ein langwirksamer Beta-2-Agonist.
<b>Kontraindikationen:</b>	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
<b>Warnhinweise:</b>	Vorsicht wegen kardiovaskulärer Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) und bei Patienten mit Harnverhalt oder Glaukom, Gefahr eines paradoxen Bronchospasmus.
<b>Kosten:</b>	Die jährlichen Kosten für Umeclidinium/Vilanterol betragen 589 €.

#### Studienergebnisse (Studien DB2113360, DB2113374, ZEP117115):

Wirksamkeit	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium RR [95 % CI]; p-Wert (Metaanalyse)
<b>Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen <math>\geq</math> III mit <math>&lt; 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b>	
COPD-Symptome (TDI <sup>1</sup> -Responder)	1,06 [0,89–1,25]; p = 0,522 (n. s.)
SGRQ <sup>2</sup> -Responder (Lebensqualität)	1,06 [0,92–1,23]; p = 0,430 (n. s.)
<b>Patienten mit COPD-Stufen <math>\geq</math> III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b>	
COPD-Symptome (TDI-Responder)	keine verwertbaren Daten
SGRQ-Responder (Lebensqualität)	keine verwertbaren Daten
Sicherheit	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium RR [95 % CI]; p-Wert (Metaanalyse)
<b>Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen <math>\geq</math> III mit <math>&lt; 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Einzelstudien zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	1,77 [0,88–3,57]; p = 0,112 (n. s.)
<b>Patienten mit COPD-Stufen <math>\geq</math> III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b>	
SUE	keine verwertbaren Daten
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten

<sup>1</sup> Transition Dyspnoe Index; <sup>2</sup> Saint George Respiratory Questionnaire

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–8)

- Bronchodilatoren sind die Basismedikamente zur Behandlung der Beschwerden und Verminderung von Exazerbationen bei COPD. Die Wahl zwischen LAMA (langwirksame Antimuskarinika (Anticholinergika)) und LABA (langwirksame Beta-2-Agonisten) hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab.
- Ab dem Schweregrad II (Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger moderater FEV<sub>1</sub>-Verminderung (FEV<sub>1</sub>-Werte zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes)) gehört die Gabe eines oder mehrerer langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren (LABA und/oder LAMA) zur Standardtherapie der COPD. Inhalative Kortikosteroide (ICS) sollten nur bei Patienten verordnet werden, deren FEV<sub>1</sub> < 50 % des Sollwertes beträgt und die mehrere Exazerbationen pro Jahr haben, die eine Antibiotikatherapie und/oder eine orale Kortikosteroidtherapie erfordern oder die eine oder mehrere Exazerbationen pro Jahr haben, die eine stationäre Behandlung erfordern. Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch besondere Aufmerksamkeit der Erhaltung der körperlichen Belastbarkeit, die sich nicht unbedingt und allein in den Lungenfunktionsdaten abbildet.
- Das LAMA Umeclidinium in fixer Kombination mit dem LABA Vilanterol zeigte in klinischen Studien gegenüber Placebo und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium eine statistisch signifikante Verbesserung der FEV<sub>1</sub> bei mittelschwerer bis schwerer COPD. Eine Reduktion der Exazerbationsraten konnte für Umeclidinium/Vilanterol anhand der vorliegenden Studiendaten weder für Patienten mit COPD-Stufe II/COPD-Stufen ≥ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr noch für Patienten mit COPD-Stufen ≥ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr gegenüber Tiotropium belegt werden.
- Ob die einmal tägliche Gabe von Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit mäßiger Therapieadhärenz von Vorteil ist, kann erst die klinische Praxis zeigen. Für eine einmal tägliche Gabe eines Arzneimittels versus einer zweimal täglichen Applikation kann nicht generell ein Vorteil angenommen werden, da verbesserte klinische Ergebnisse für diese Dosierungsänderung nicht einheitlich nachgewiesen werden konnten (9;10). Ein Vorteil für die einmalige Gabe der fixen Kombination Umeclidinium mit Vilanterol gegenüber der ggf. zweimaligen Applikation einer kostengünstigeren Kombination der Einzelwirkstoffe ist somit bisher nicht belegt.
- Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigt die Kombination Umeclidinium/Vilanterol die typischen Nebenwirkungen anderer LAMA (Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Harnverhalt etc.) bzw. LABA (Tachykardie). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Nasopharyngitis (9 %).
- Es ist zu beachten, dass Umeclidinium/Vilanterol nicht für die Indikation Asthma bronchiale zugelassen ist. Bei einem Off-Label-Use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

### Wirkungsweise (7;11)

Umeclidinium ist ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist mit Aktivität an vielen Subtypen muskarinergere Rezeptoren. Umeclidinium wirkt bronchodilatatorisch durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muskarinergen Rezeptoren auf der glatten Bronchialmuskulatur. Es weist am Subtyp M3 des humanen Muskarinrezeptors *in vitro* eine langsame Reversibilität und *in vivo* eine lange Wirkdauer auf,

wenn es in präklinischen Modellen direkt in die Lunge verabreicht wird.

Vilanterol ist ein selektiver langwirksamer Beta-2-Agonist. Seine Wirkung beruht auf der Umwandlung von ATP zu zyklischem AMP, das eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und eine Hemmung der Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen, bewirkt.

## Wirksamkeit (6;7;11)

Umeclidinium/Vilanterol wurde in drei randomisierten kontrollierten Studien (DB2113360, DB2113374, ZEP117115) mit Tiotropium als aktiven Komparator an insgesamt 1747 Patienten (intent-to-treat-Population) mit einer COPD (FEV<sub>1</sub> mindestens < 80 % des Sollwerts) verglichen. Primärer Endpunkt war der FEV<sub>1</sub>-Talwert nach 24-wöchiger Therapie. In der Leitlinie GOLD wird aber die FEV<sub>1</sub> allein als Grundlage für eine Behandlungsstrategie nicht als ausreichend angesehen, vielmehr sind auf individueller Ebene die Symptome, das Risiko für Exazerbationen sowie Komorbiditäten zu berücksichtigen. Zudem wurde eine klinisch relevante Verbesserung von FEV<sub>1</sub> im Mittel von wenigstens 100 ml gegenüber Tiotropium nur in einer der Studien mit 112 ml erreicht. In den anderen beiden Studien lag sie nur bei 90 ml bzw. 60 ml. Zudem ist FEV<sub>1</sub> kein valider Surrogatendpunkt, er reflektiert nicht das Verhalten der Überblähung (Residualvolumen), die für das Symptom Dyspnoe entscheidend ist. Zu dem Endpunkt Mortalität liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei

den anhand TDI und SGRQ erfassten Symptomen zeigt sich keine statistisch signifikante Riskoreduktion von Umeclidinium/Vilanterol versus Tiotropium. In einer weiteren randomisierten doppelblinden Studie (DB2113373) senkte Umeclidinium/Vilanterol das Risiko für eine COPD-Exazerbation im Vergleich zu Placebo um 50 % (Hazard Ratio (HR) 0,5; p = 0,004), im Vergleich zu Umeclidinium um 20 % (HR 0,8; p = 0,391) und im Vergleich zu Vilanterol um 30 % (HR 0,7; p = 0,121) (12). In den Verumkontrollierten Studien reduzierte die Fixkombination gegenüber Tiotropium das Risiko einer Exazerbation in einer der Studien um 50 %, steigerte es aber in den anderen beiden um 20 % bzw. 90 %. Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit sind nicht belegt. Unter der Fixkombination sind in allen drei Studien im Vergleich zu Tiotropium Kopfschmerzen (9–10 % vs. 4–7 %) sowie Therapieabbrüche wegen Störwirkungen (4–9 % vs. 2–5 %) numerisch häufiger, verwertbare Daten für eine valide Bewertung sind ebenso wie für SUE nicht verfügbar.

**Tabelle 1: Ergebnisse Endpunkte – Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen ≥ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr**

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Anzahl Patienten (n)	Umeclidinium/Vilanterol	Anzahl Patienten (n)	Tiotropium	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium
		Patienten mit Ereignissen n (%)		Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % CI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
<b>COPD-Symptome (TDI-Responder)</b>					
DB2113360	108	60 (56)	102	58 (57)	0,98 [0,77–1,24]; p = k. A.
DB2113374	99	63 (64)	93	52 (56)	1,14 [0,90–1,44]; p = k. A.
ZEP117115	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt					1,06 [0,89–1,25]; p = 0,522
<b>COPD-Symptome (CAT<sup>1</sup>)</b>					
DB2113360	101	52 (51)	91	50 (55)	0,94 [0,72–1,22]; p = k. A.
DB2113374	87	43 (49)	88	41 (47)	1,06 [0,78–1,44]; p = k. A.
ZEP117115	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt					0,99 [0,81–1,21]; p = 0,905
<b>COPD-Symptome (SOBDA<sup>2</sup>)</b>					
DB2113360	105	24 (23)	98	29 (30)	0,77 [0,48–1,23]; p = k. A.
DB2113374	96	20 (21)	90	26 (29)	0,72 [0,43–1,20]; p = k. A.
ZEP117115	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt					0,75 [0,53–1,05]; p = 0,098
<b>moderate und schwere Exazerbationen</b>					
DB2113360	114	5 (4)	110	50 (5)	0,96 [0,29–3,24]; p > 0,999
DB2113374	114	16 (14)	100	3 (3)	4,68 [1,40–15,59]; p = 0,005
ZEP117115	207	4 (2)	214	9 (4)	0,46 [0,14–1,47]; p = 0,218
Gesamt					1,06 [0,92–1,23]; p = 0,522

<sup>1</sup> COPD Assessment Test

<sup>2</sup> Shortness of Breath with Daily Activities Questionnaire

Fortsetzung Tabelle 1

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Anzahl Patienten (n)	Umeclidinium/Vilanterol	Anzahl Patienten (n)	Tiotropium	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium
		Patienten mit Ereignissen n (%)		Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % CI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-Responder</b>					
DB2113360	106	48 (45)	95	48 (51)	0,90 [0,67–1,20]; p = k. A.
DB2113374	97	57 (59)	89	50 (56)	1,05 [0,82–1,34]; p = k. A.
ZEP117115	203	106 (52)	204	91 (45)	1,17 [0,96–1,43]; p = k. A.
Gesamt					1,06 [0,92–1,23]; p = 0,522
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>SUE</b>					
DB2113360	119	3 (3)	115	6 (5)	0,48 [0,12–1,89]; p = 0,292
DB2113374	114	11 (10)	100	4 (4)	2,41 [0,79–7,34]; p = 0,113
ZEP117115	207	7 (3)	214	8 (4)	0,90 [0,33–2,45]; p = 0,862
Gesamt					1,06 [0,92–1,23]; p = 0,522
<b>Abbruch wegen UE</b>					
DB2113360	119	5 (4)	115	4 (3)	1,21 [0,33–4,39]; p > 0,999
DB2113374	114	11 (10)	100	3 (3)	3,22 [0,92–11,20]; p = 0,057
ZEP117115	207	7 (3)	214	5 (2)	1,45 [0,47–4,49]; p = 0,570
Gesamt					1,77 [0,88–3,57]; p = 0,112

Tabelle 2: Ergebnisse Endpunkte – Patienten mit COPD-Stufen ≥ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Anzahl Patienten (n)	Umeclidinium/Vilanterol	Anzahl Patienten (n)	Tiotropium	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium
		Patienten mit Ereignissen n (%)		Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % CI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
COPD-Symptome (TDI-Responder)			keine verwertbaren Daten verfügbar		
COPD-Symptome (CAT)			keine verwertbaren Daten verfügbar		
COPD-Symptome (SOBDA)			keine verwertbaren Daten verfügbar		
moderate und schwere Exazerbationen			keine verwertbaren Daten verfügbar		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SGRQ-Responder			keine verwertbaren Daten verfügbar		
<b>Nebenwirkungen</b>					
SUE			keine verwertbaren Daten verfügbar		
Abbruch wegen UE			keine verwertbaren Daten verfügbar		

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) <sup>1</sup>	Dosis (µg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>LABA + LAMA (Kombinationspräparat)</b>				
Umeclidinium/ Vilanterol	Anoro® 55 µg/22 µg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 1 DE <sup>5</sup>	1 x 55 <sup>6</sup> /22 <sup>6</sup>	589,35
Indacaterol/ Glycopyrronium	Ultibro® Breezhaler® 85 µg/43 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 1 DE <sup>7</sup>	1 x 85 <sup>6</sup> /43 <sup>6</sup>	897,94
Acclidinium/ Formoterol- hemifumarat- monohydrat	Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation	–	2 x 340 <sup>6</sup> /12 <sup>8</sup>	817,64 <sup>9</sup>
<b>LAMA</b>				
Glycopyrronium	Tovanor® Breezhaler® 44 µg <sup>10</sup> Seebri® Breezhaler® 44 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	44 <sup>6</sup>	1 x 44 <sup>6</sup> 1 x 44 <sup>6</sup>	616,32 618,59
Acclidinium	Bretaris® Genuair® / Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation	644 <sup>6</sup>	2 x 322 <sup>6</sup>	498,87
Tiotropium	Spiriva® 18 µg Kapseln mit Inhalationspulver	18	1 x 18	654,96
<b>LABA</b>				
Indacaterol	Hirobriz® Breezhaler® 150 µg Onbrez® Breezhaler® 150 µg Onbrez® Breezhaler® 300 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 150 1 x 300	259,84 473,57 387,79
Formoterol- hemifumarat- monohydrat	Generikum, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	24	1–2 x 12 2 x 24	122,36 – 244,71 489,42
Salmeterol	Serevent® Diskus® 50 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	100	2 x 50 2 x 100	453,76 907,51
<b>ICS</b>				
Beclometason- dipropionat	Generikum, 200 µg <sup>11</sup> /Sprühstoß Druckgasinhalation Dosieraerosol	800	2 x 200 2 x 400	96,71 193,41
Budesonid	Pulmicort® Turbohaler® 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	800	1–2 x 200 2 x 400	65,68 – 131,36 197,06
Budesonid	Generikum, 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	800	1–2 x 200 2 x 400	36,94 – 73,89 150,28
Fluticason- propionat <sup>12</sup>	Flutide® forte 500 Diskus® Pulver zur Inhalation	600	2 x 500	359,71

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) <sup>1</sup>	Dosis (µg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>LABA + ICS (Kombinationspräparate)</b>				
Budesonid/ Formoterol- hemifumarat- monohydrat	Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis, 320/9 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	24 <sup>13</sup>	4 x 160 <sup>6</sup> /4,5 <sup>6</sup> 2 x 320 <sup>6</sup> /9 <sup>6</sup>	783,98 792,66
Budesonid/ Formoterol- hemifumarat- monohydrat	Generikum 160/4,5 µg/Dosis, 320/9 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	24 <sup>13</sup>	4 x 160 <sup>6</sup> /4,5 <sup>6</sup> 2 x 320 <sup>6</sup> /9 <sup>6</sup>	718,81 655,90
Salmeterol/ Fluticason- propionat	Seretide forte® 50 µg/500 µg Diskus® <sup>14</sup> ; Viani® forte, atmadisc® forte 50 µg/500 µg Diskus® Pulver zur Inhalation	100 <sup>15</sup>	2 x 50/500	786,82 792,37
Salmeterol/ Fluticason- propionat	Generikum, 50 µg/500 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	100 <sup>15</sup>	2 x 50/500	647,51
Fluticason- furoat/ Vilanterol	Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg Diskus® Pulver zur Inhalation	25 <sup>16</sup>	1 x 92 <sup>6</sup> /22 <sup>6</sup>	443,76
Beclometason- dipropionat/ Formoterol- hemifumarat- monohydrat	Foster® 100 µg/6 µg, Inuvair® 100 µg/6 µg Druckgasinhalation <sup>17</sup>	24 <sup>13</sup>	4 x 100/6	457,71 641,06

Stand Lauertaxe: 01.08.2015

<sup>1</sup>Nach (13); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten inkl. Inhalationsgerät; <sup>5</sup>1 DE (Dosiseneinheit): 1 Sprühstoß à 55 µg/22 µg; <sup>6</sup>aus dem Mundstück abgegebene Dosis; <sup>7</sup>1 DE (Dosiseneinheit): 1 Sprühstoß à 85 µg/43 µg; <sup>8</sup>abgemessene Dosis; <sup>9</sup>Erstattungsbetrag stand zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht fest; <sup>10</sup>kostengünstiger Import des Originalpräparates Seebri® Breezhaler®; <sup>11</sup>Beclometason-Dosieraerosol für Asthma und COPD zugelassen; da die Pulver-Darreichungsform nur für Asthma zugelassen ist, sind diese Kosten nicht abgebildet; <sup>12</sup>in Kombinationsbehandlung mit LABA; <sup>13</sup>bezogen auf Formoterolhemifumaratmonohydrat; <sup>14</sup>kostengünstiger Import des Originalpräparates Viani® forte; <sup>15</sup>bezogen auf Salmeterol; <sup>16</sup>bezogen auf Vilanterol; <sup>17</sup>Beclometason-Dosieraerosol/Formoterol 100/6 µg Dosieraerosol für Asthma und COPD zugelassen; da die Pulver-Darreichungsform nur für Asthma zugelassen ist, sind diese Kosten nicht abgebildet.

Vor dem Hintergrund, dass Umeclidinium/Vilanterol nur als Pulver zur Inhalation zur Verfügung steht, wurden die Kosten für die Vergleichstherapien ebenfalls nur als Pulver dargestellt (Ausnahme: Keine Darstellung der Kosten für Beclometason/Formoterol-Pulver, da diese Applikationsform nicht für die Behandlung der COPD zugelassen ist).

Neben den dargestellten Pulvern zur Inhalation stehen noch weitere Darreichungsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Umeclidinium/Vilanterol sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde und pharmakologisch nicht rational ist.
- Umeclidinium/Vilanterol kann einen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.
- Umeclidinium/Vilanterol ist nicht für die Behandlung akuter Episoden eines Bronchospasmus angezeigt.
- Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der COPD. Der Patient sollte lungenfunktionell untersucht und die COPD-Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol überdacht werden.
- Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muskarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Umeclidinium/Vilanterol, auftreten. Umeclidinium/Vilanterol sollte deshalb bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
- Aufgrund seiner antimuskarinergen Aktivität sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

- Beta-2-Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Umeclidinium/Vilanterol zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die ebenfalls eine Hypokaliämie verursachen können.
- Beta-2-Agonisten können zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte daher der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol engmaschig überwacht werden.
- Umeclidinium/Vilanterol soll bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf Beta-2-Agonisten ansprechen, mit Vorsicht angewendet werden.

### □ Wechselwirkungen

- Arzneimittel, die Betablocker enthalten, können die Wirkung von Beta-2-Agonisten wie Vilanterol abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung nichtselektiver oder selektiver Betablocker sollte vermieden werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol mit anderen langwirksamen muskarinergen Antagonisten, langwirksamen Beta-2-Agonisten oder Arzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe enthalten, wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muskarinerg Antagonisten oder Beta-2-Agonisten verstärken kann.

Nebenwirkungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Infektion der Harnwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Obstipation, trockener Mund
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, idioventrikulärer Rhythmus, Tachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Hautausschlag

\* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist daher mit Vorsicht anzuwenden.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Umeclidinium/Vilanterol darf während der Schwangerschaft und während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

## Literatur

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc. Updated 2015: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf). Zuletzt geprüft: 3. August 2015.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Chronic obstructive pulmonary disease (updated): Clinical Guideline, CG101: <http://www.nice.org.uk/cg101>. Issued June 2010.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al.: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-191.
- Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium/Vilanterol: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf). 8. Januar 2015.
- Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium/Vilanterol: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf). 8. Januar 2015.
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): IQWiG-Berichte - Nr. 248 Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A14-22 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Stand: 13. Oktober 2014. Zuletzt geprüft: 3. August 2015.
- EMA: Anoro® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002751/WC500168425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002751/WC500168425.pdf). Stand: 28. März 2014. Zuletzt geprüft: 3. August 2015.
- Scottish Medicines Consortium: Advice Umeclidinium/Vilanterol (Anoro®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium\\_vilanterol\\_\\_Anoro\\_\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Jan\\_2015\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium_vilanterol__Anoro__RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf). Date Advice Published: 9 January 2015. Zuletzt geprüft: 3. August 2015.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 2: CD000011.
- Gorenou V, Schönermark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI, 2007.
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation "Anoro®". Stand: März 2015.
- Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al.: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538-1546.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Berlin: DIMDI, 2015.